

SIMPOSIO VIRTUAL  
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

# CAFÉ CON LA CIENCIA



## Septimo Café con la Ciencia Avances en el tratamiento del cáncer de colon y el papel de la microbiota

En la **séptima edición de Café con la Ciencia**, moderada por la Dra. Esther Aguilar, coordinadora de proyectos de investigación de la Fundación Científica AECC, nos han acompañado el **Dr. Andrés Moya**, investigador en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas de la Universitat de València y el CSIC, la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) y jefe de grupo del CIBER en su área de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), y la **Dra. Isabel Puig**, investigadora en el Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO) y del área de Cáncer del CIBER (CIBERONC). Ambos nos han presentado sus estudios centrados en el tratamiento del cáncer de colon y el papel de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad.

El **Dr. Andrés Moya** nos ha presentado su estudio centrado en el impacto de la microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer de colon en pacientes con predisposición genética. Su investigación está basada en el estudio del síndrome de Lynch, una condición genética hereditaria que aumenta las probabilidades de desarrollo de cáncer colorrectal, entre otros tipos de cáncer. Este síndrome tiene asociado unas mutaciones en los genes implicados en el sistema de reparación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, entre otros muchos) que hacen que las células acumulen errores en el ADN durante la división celular y promoviendo así la carcinogénesis. Las causas de la relación entre el síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal son desconocidas, pero se sabe que los factores epigenéticos y ambientales, entre otros, juegan un papel importante en esta relación. Cuando hablamos de factores ambientales nos referimos a la microbiota intestinal.

SIMPOSIO VIRTUAL  
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

# CAFÉ CON LA CIENCIA



El estudio del Dr. Moya está centrado en descubrir el papel fundamental que juegan los microorganismos en la evolución del síndrome de Lynch hacia el cáncer de colon. En este proyecto se estudiaron pacientes diagnosticados con síndrome de Lynch durante 3 años, por lo que se obtuvieron muestras antes y después de desarrollar el cáncer colorrectal. Se analizó un análisis genómico exhaustivo (metagenoma, metatranscriptoma, metaproteoma y metaboloma) de las muestras obtenidas de estos pacientes y los grupos control. El análisis de los datos muestra diferencias en la microbiota intestinal entre hombres y mujeres. También existen diferencias en los microorganismos presentes según el tipo de mutación asociada al síndrome de Lynch, así como en las funciones de los genes y las proteínas expresadas. De hecho, la mutación en MLH1 es que la que presenta mayor diferencia en términos de taxonomía y función con respecto a los otros genes mutados. El análisis proteómico ha permitido describir una sobreabundancia del género *Prevotella* asociado a la mutación de MLH1. Este proyecto ha sido apoyado por la Asociación Española Contra el Cáncer a través de la convocatoria Proyectos AECC 2017, además de una Ayuda Predoctoral adjudicada a la investigadora Gabriela Debesa.

La **Dra. Isabel Puig** nos ha presentado su proyecto basado en la inhibición de TET2 como una nueva estrategia terapéutica contra la progresión del cáncer. La Dr. Isabel Puig ha sido beneficiaria de tres Ayudas AECC diferentes a lo largo de su carrera investigadora para financiar este proyecto desde 2010. El 90% de las muertes en cáncer se deben a la recurrencia y metástasis. Esto es debido a la resistencia a las terapias, explicada por la heterogeneidad de las células presentes en los tumores. Existen algunos tipos de células tumorales de replicación lenta (células quiescentes/durmientes) que son quimorresistentes y capaces de generar metástasis. Para eliminar este tipo de células, se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas basadas, por un lado, en inducir la latencia en células de crecimiento rápido, y, por otro lado, en destruir estas células quiescentes con nuevos fármacos.

SIMPOSIO VIRTUAL  
FUNDACIÓN CIENTÍFICA AECC

# CAFÉ CON LA CIENCIA



Para ello, se están buscando nuevas dianas que permitan identificar este tipo de células entre todas las demás presentes en los tumores. El grupo de la Dr. Isabel Puig ha identificado un nuevo biomarcador, la Tet metilcitosina dioxigenasa 2 (TET2), sobreexpresado en este tipo de células y capaz de reprogramar las células por activación de determinados genes. La sobreexpresión de TET2 está asociada a un peor pronóstico en pacientes debido a su alta probabilidad de recaída. Si se elimina TET2 de las células, independientemente de las terapias, las células quiescentes entran en apoptosis y se reduce el número de las células latentes en los tumores. Por ello, desde 2017, están desarrollando nuevos fármacos que interaccionan con TET2 para el desarrollo de nuevos tratamientos antitumorales. Al analizar la actividad enzimática de TET2 en presencia de algunos fármacos, identificaron moléculas activadoras e inhibidoras de TET2. Algunas de estas nuevas moléculas identificadas consiguen estabilizar TET2, por lo que están siendo analizadas en ensayos in-vivo con ratones y cultivos celulares para tratar diferentes tipos de cáncer con resultados muy prometedores. Toda esta investigación basada en la identificación de nuevos fármacos ha llevado al desarrollo de una empresa llamada ONIRIA THERAUTICS para poder llevar todo este conocimiento a la clínica.